

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Асаченко Андрея Федоровича «Металлокомплексный катализ без использования
органических растворителей в синтезе функционализированных аренов»
на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Методы образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, основанные на катализе комплексами переходных металлов, имеют большое значение в производстве продуктов тонкого органического синтеза, фармацевтических препаратов, природных соединений, конструкционных материалов и материалов для органической электроники. Такие каталитические процессы открывают новые возможности для оптимизации схем синтеза целевых продуктов и позволяют добиться снижения использования химических реагентов, приводящих к образованию вредных отходов. Это определяет перспективность и актуальность диссертационной работы Асаченко А.Ф. «Металлокомплексный катализ без использования органических растворителей в синтезе функционализированных аренов», посвященной разработке новых методик формирования связей углерод-углерод и углерод-азот в синтезе ароматических и гетероароматических соединений, отвечающих ряду принципов «зеленой химии» и обладающих высоким потенциалом практического использования в различных отраслях науки и техники. В ходе выполнения диссертационного исследования особое внимание уделено разработке эффективных методик для каталитического сочетания хлораренов и гетероаренов в воде или без растворителей. Следует отметить, что в настоящее время синтез несимметричных биариллов кросс-сочетанием арилхлоридов с борными кислотами в воде, соответствующий принципам «зеленой химии», реализован в промышленном масштабе для получения некоторых пестицидов и лекарственных препаратов (боскалид, флуксапироксад, лозартан, валсартан и др.). Таким образом, ряд направлений в диссертационной работе Асаченко А.Ф. выполнен в тренде развития металлокомплексного катализа и тенденций современного промышленного органического синтеза.

Диссертационная работа Асаченко А.Ф. состоит из введения, трех глав основной части, в которых представлены и проанализированы результаты проведенных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 396 страницах и включает 86 схем, 41 таблицу и 7 рисунков. Список литературы включает 663 ссылки.

Во введении описана актуальность проблемы, цель исследования, а также научная новизна и практическая значимость. Целью исследования поставлена разработка новой методологии образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом в синтезе ароматических и гетероароматических соединений. При выборе процессов и объектов исследования учитывались следующие основные факторы: 1) исследование наиболее значимых для промышленности металлокатализируемых методов, приводящих к образованию С-С и С-N связей; 2) поиск эффективных каталитических систем на основе наиболее распространенных в синтетической химии металлов, таких как палладий, медь и золото; 3) изучение возможности применения классических подходов, таких как катализ фосфиновыми комплексами металлов, а также разработка новых типов лигандов и комплексов на их основе.

В первой главе обсуждается разработка метода синтеза биарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в воде, а также регио- и стереоселективная димеризация арилацетиленов в (*E*)-1,3-енины.

Во второй главе обсуждается разработка методов синтеза биарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры и Стилле, ароматических аминов по реакции Бухвальда-Хартвига, арилборпинаколатов по реакции Мияуры, а также трибутиларилацетиленов без использования растворителей. По сравнению с традиционными подходами разработанная методология обладает рядом преимуществ, среди которых: проведение синтеза при нагревании с использованием низких загрузок доступных катализаторов и лигандов в отсутствие растворителей и инертной атмосферы. Показано, что некоторые из методик легко масштабируются без потери эффективности и отвечают ряду требований «зеленой» химии. Поэтому разработанные методы синтеза могут быть применены не только в лабораторной

практике, но и для создания новых экологически безопасных промышленных технологий.

В третьей главе обсуждаются результаты по разработке метода гидрогидразинирования алкинов, катализируемого комплексами золота, без использования растворителей. Был разработан метод циклоприсоединения алкинов к арилазидам, катализируемый комплексами меди без использования растворителей.

Научная новизна заключается в том, что в результате проведенных исследований разработаны новые методики проведения наиболее распространенных в современной синтетической химии реакций кросс-сочетания, приводящих к образованию новых связей углерод-углерод и углерод-азот без использования органических растворителей при катализе доступными комплексами переходных металлов, содержащими *N*-гетероциклические карбеновые (NHC) и фосфиновые лиганды. Систематически исследовано влияние размера цикла и стерических особенностей карбеновых лигандов на каталитическую активность комплексов. Варьирование этих параметров позволило найти наиболее эффективные катализаторы для оптимизируемых методик. Разработан эффективный метод синтеза разнообразных биарильных и гетеробиарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в водной среде. Найдены оптимальные условия и каталитическая система на основе доступного палладиевого NHC-комплекса (6-Dipp)Pd(cinn)Cl для кросс-сочетания различных гетероарилгалогенидов, включая малоактивные гетероарилхлориды, с арил(гетероарил)борными кислотами. Впервые разработаны общие эффективные условия проведения важнейших металлокатализируемых реакций в отсутствие растворителей, таких как реакции Мияуры, Сузуки-Мияуры и Стилле. Обнаружены наиболее активные каталитические системы и вспомогательные реагенты, обеспечивающие максимальные выходы целевых продуктов. Установлено, что найденные условия применимы для широкого круга функционально замещенных ароматических субстратов вне зависимости от электронной и стерической природы заместителей. Систематически исследована реакция аминирования по Бухвальду-Хартвигу разнообразных арил(гетероарил)галогенидов. Разработана универсальная каталитическая система на основе смешаннолигандного карбен-фосфинового комплекса палладия, способная эффективно катализировать реакции арилирования как первичных, так и вторичных

ароматических аминов в условиях без использования растворителей. Найденная каталитическая система позволяет получать из первичных ариламинов в одну синтетическую стадию (one pot) уникальные триариламины, широко применяемые в оптоэлектронике. Разработаны общие эффективные условия проведения реакции CuAAC терминальных ацетиленов с ариламидами без использования растворителей на комплексах меди с NHC-лигандами. При этом установлена зависимость увеличения каталитической активности от увеличения размера цикла в NHC-лиганде. Так, наибольшую активность в клик-реакции продемонстрировал специально синтезированный медный комплекс, содержащий 8-и членный NHC-лиганд. Разработаны условия для CuAAC полимеризации ароматических бисазидов с ароматическими диацетиленами без растворителей, что открывает новые области применения ароматических политриазолов в создании композиционных материалов, перспективных в авиационной и космической промышленности. Кроме того, найдены синтетические подходы, позволяющие в одну стадию получать труднодоступные азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолы из соответствующих симметричных ароматических диазидов и диацетиленов. Разработан эффективный метод синтеза нового стабильного комплекса золота с 7-и членным NHC-лигандом и слабокоординирующим трифлат-ионом, который за счет согласованного влияния лигандов способен эффективно катализировать мало изученный к настоящему времени процесс присоединения производных гидразина к алкинам, позволяя получать разнообразные производные арилгидразонов с высокими выходами и селективностью без применения растворителей и инертной атмосферы. Показано, что для проведения этой реакции условия без использования растворителей превосходят традиционные условия и позволяют получать целевые продукты с более высокими выходами на меньшей загрузке катализатора.

Обоснованность и достоверность сформулированных по итогам работы основных результатов и выводов, сомнений не вызывает. Автореферат отражает основное содержание диссертации. Материалы диссертации были представлены автором в 23 публикациях в рецензируемых отечественных и международных научных журналах, а также в тезисах докладов 14 конференций. Практическая значимость подтверждена получением 1-го патента Российской Федерации.

В целом, диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне, а диссертация отличается связностью и логичностью изложения, что говорит об Авторе, как о сложившемся ученом и компетентном химике-синтетике, владеющем широким кругом практических навыков и теоретических знаний, однако по диссертации Асаченко А.Ф. следует сделать *ряд замечаний*.

1. В работе отсутствует обзор литературы. Очевидно, что анализ эффективности, синтетических возможностей, практической значимости и недостатков, ранее описанных каталитических методов формирования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, стал бы необходимой теоретической базой диссертационного исследования и основанием для выбора цели и задач работы, а также способов их решения.
2. Хотя все поставленные в работе синтетические задачи были успешно решены, выбор отдельных направлений работы выглядит недостаточно обоснованным. Так, димеризация арилгалогенидов является обычной побочной реакцией, снижающей выход арилборных эфиров в реакции Мияуры. Оптимизация условий этой реакции хотя и позволила добиться высокого выхода продуктов гомосочетания, однако по величине E-фактора, атомной и экономической эффективности, из-за использования дорогостоящего бис(пинаколато)дибора, этот метод вряд ли сможет конкурировать с реакцией Ульмана, для проведения которой в последние годы разработан ряд каталитических вариантов, в том числе и для проведения в воде. Также можно считать условно «зеленым» разработанный метод синтеза амидов из фениловых эфиров карбоновых кислот без растворителей. Очевидно, что из-за применения гидрида натрия, жёстких условий (130⁰С, 24ч) и доступности исходных фениловых эфиров, по экономическим показателям и суммарной атомной эффективности этот метод вряд ли сможет конкурировать с традиционным хлорангидридным методом синтеза амидов.
3. Реакции кросс-сочетания в большинстве случаев были проведены на ряде производных, содержащих «гладкие» функциональные группы, что обеспечивает высокий выход продуктов реакции. Апробация методик на

субстратах, содержащих более широкий спектр функциональных заместителей (таких как гидроксо-, меркапто-, amino-, ациламино-, карбоксамидные группы) позволила бы полнее продемонстрировать синтетические возможности разработанных методик.

4. Не ясно, почему разработанная методика проведения реакции Сузуки в воде, показавшая высокую эффективность на ряде гетероциклических галогенопроизводных, не была апробирована на арилгалогенидах.
5. В приведённых на стр. 17, 19 механизмах реакции Сузуки отсутствует одна из ключевых стадий – активации борной кислоты основанием с образованием *ат*-комплекса. Кроме-того, при объяснении увеличения скорости кросс-сочетания в присутствии *трет*-бутоксид калия автор не учитывает, что из-за кислотно-основного равновесия и избытка растворителя при проведении этой реакции в изопропанолу концентрация *трет*-бутоксид ионов будет существенно ниже, чем изопропоксид ионов.
6. Ряд замечаний касается оформления экспериментальной части. Прежде всего, большинство синтетических методик приведено в общем виде, а структуру исходных веществ, реагентов и катализаторов можно установить лишь из схем, приведенных в обсуждении результатов, что затрудняет их воспроизведение. Для ряда синтезов, проведенных в отсутствие растворителей (производные 2.4.4, 2.4.71, 2.4.72) было отмечено, что достигнуты рекордно-низкие величины *E*-фактора Шелдона, однако они не подтверждены соответствующими экспериментальными протоколами. Кроме того, приписываемая большинству разработанных методик «зеленая» эффективность во-многом условна, поскольку для выделения и очистки продуктов в них используется большое количество «незеленых» галоген-содержащих растворителей. В ряде примеров (соединения 1.3.6, 1.3.7, 2.4.70-2.4.72) указано, что синтез проведен по общим методикам, однако очевидно, что для достижения указанного в этих примерах выхода, соотношение реагентов должно быть иным, чем описано в методике. Хотя большая доля экспериментальной части описывает получение исходных веществ

(например, 5-галогенотриазолов, арилацетиленов), для некоторых исходных (например, 4-галогенотриазолов) отсутствует информация об их синтезе. Для ряда новых соединений не приведены их $T_{пл}$. Также отсутствуют протоколы полимеризации азидов с ацетиленидами, константы и физико-химические свойства полученных полимеров. Кроме того, вызывают вопросы и высокие выходы (99%), полученные для большого числа целевых продуктов – очевидно, что даже при количественном протекании проводимых реакций потери при описанных способах выделения и очистки продуктов (экстракция, хроматография и перекристаллизация) обычно существенно превышают 1%.

7. В описании ЯМР-спектров полученных соединений также имеется ряд недочетов. Прежде всего, отсутствует отнесение сигналов, а также не отмечены сигналы эквивалентных ядер для симметричных заместителей. Кроме того, в ^{13}C ЯМР спектрах эфиров борных кислот 2.2.1-2.2.20 отсутствуют сигналы атома углерода связи С-В, а в спектрах некоторых фторсодержащих соединений (например, 2.2.13, 2.7.35, 3.3.61, 3.3.64, 3.3.67) отсутствуют гетероядерные константы спин-спинового взаимодействия С-Ф. Ряд ЯМР-спектров соединений не соответствует приписываемым структурам (например, 2.7.35, 2.7.36, 3.3.61), хотя указано, что они идентичны описанным в литературе.

8. Ряд опечаток, неудачных фраз и терминов, а также личный стиль повествования и использование жаргонных выражений («отсутствие скоупа», «плохо стабильной», «нет ни одного упоминания по Судзуки на хлортриазолах», «выделен соответствующий.», «температуры плавления исходников», «с алкильным бензил заместителем», «феноловые эфиры», «фталевый ангидрид», «сконцентрировали в вакууме роторного испарителя», «разбавили при помощи 100 мд EtOAc», «суспензию перегоняли» и т.д.) несколько снижают общее хорошее впечатление о диссертационной работе. Стандартность оформления, описание исследования в безличной форме, а также отказ от жаргонных выражений придали бы диссертации более сухой и лаконичный стиль научного изложения, свойственный квалификационной работе зрелого ученого.

Тем не менее, сделанные замечания, не снижают научной значимости исследования, общего высокого качества работы и не подвергают сомнению

достоверность полученных результатов. Автореферат полно отражает содержание диссертации.

Заключение: диссертационная работа «Металлокомплексный катализ без использования органических растворителей в синтезе функционализированных арен» по актуальности, новизне, практической значимости, объему материала и достоверности полученных результатов соответствует всем требованиям п. 9 «Положении о порядке присуждения учёных степеней» (утвержденном Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции Постановления Правительства РФ №335 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор, Асаченко Андрей Федорович, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, профессор РАН,
Директор научно-исследовательского института
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе



Щекотихин А.Е.

Контактные данные:

Тел.: 8 (499)245-37-53

E-mail: shchekotikhin@mail.ru

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация
02.00.03 – «органическая химия».

Адрес официального места работы:

119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1

Подпись Щекотихина А.Е. удостоверяю

К.х.н., ученый секретарь.

Научно-исследовательского института
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе



Кисиль О.В.